

# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## COMUNICACIÓN CLÍNICA

### Ataxia y nistagmo de origen infrecuente

### Ataxia and nystagmus of unusual origin



M. López Fernández<sup>a,\*</sup>, A. Pato Pato<sup>a</sup>, E. Santos Armentia<sup>b</sup>, I. Cimas Hernando<sup>a</sup>,  
I. Rodríguez Constenla<sup>a</sup>, J.R. Lorenzo González<sup>a</sup> e I. Requena Caballero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurorradiología, Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 21 de octubre de 2013; aceptado el 16 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 23 de enero de 2014

## Introducción

Descrita por primera vez en el año 2010, la inflamación linfocítica crónica con realce pontino perivascular y respuesta a esteroides (*chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids* [CLIPPERS]) es una entidad clínica y radiológica tratable, que afecta predominantemente al tronco encefálico<sup>1</sup>. Se caracteriza por síntomas relacionados con el tronco cerebral con progresión subaguda y una neuroimagen típica de realce puntiforme o nodular en la resonancia magnética (RM) con gadolinio, generalmente simétrico y sin efecto masa, a nivel de la protuberancia, pudiendo afectar otras localizaciones. Tanto la clínica como las lesiones en la RM mejoran e incluso llegan a desaparecer con tratamiento corticoideo<sup>1,2</sup>.

Se trata de una enfermedad de origen desconocido, aunque los hallazgos descritos por la anatomía patológica y la respuesta al tratamiento con inmunosupresores hacen sospechar un origen autoinmune.

Para su diagnóstico es necesario realizar un estudio riguroso con el fin de excluir otros procesos con clínica e imagen parecida.

Presentamos uno de los primeros casos con sospecha diagnóstica de CLIPPERS descritos en España<sup>3–5</sup>. El enfermo tenía afectada la protuberancia y fosa posterior y también del esplenio del cuerpo calloso y tálamo derecho, con lesiones de mayor tamaño y morfología nodular, lo que no hemos encontrado descrito previamente.

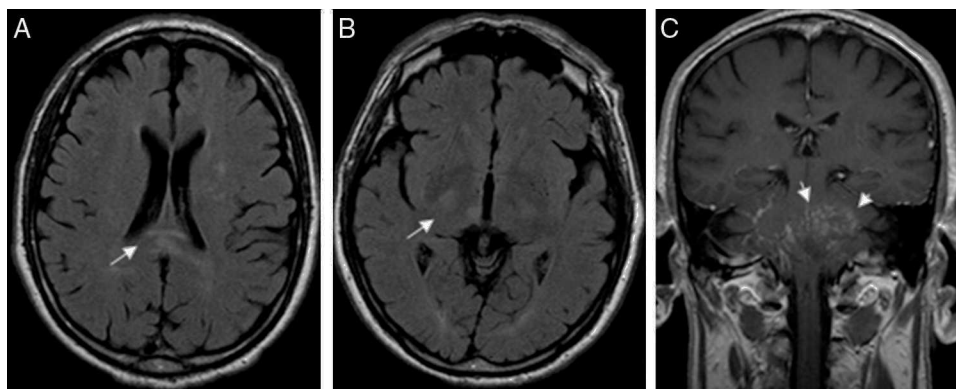
## Observación clínica

Varón de 68 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular y protrusiones discales lumbares. Seguía tratamiento con diltiazem, acenocumarol y olmesartán. Fue ingresado porque desde hacía unos 2 meses presentaba mareo e inestabilidad para la marcha, con visión doble, lo que había empeorado en los últimos 20 días.

La exploración neurológica inicial mostraba intrusiones sacádicas, con nistagmo horizontal en la mirada a la izquierda y vertical, sobre todo en la mirada hacia abajo, inagotable. Refería visión doble en dichas posiciones de la mirada, sin objetivarse claras paresias en la motilidad

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mlopfer9@yahoo.es](mailto:mlopfer9@yahoo.es) (M. López Fernández).



**Figura 1** Resonancia magnética cerebral: hiperintensidades de señal afectando al esplenio del cuerpo calloso (A, flecha blanca), tálamo derecho (B, flecha blanca), tronco encefálico y vermis cerebeloso (C, flechas blancas), en la secuencia FLAIR.

ocular. Presentaba temblor postural bilateral en miembros superiores y leve dismetría en extremidades izquierdas. La marcha era atáxica, sin clara lateralización, e inestabilidad en la prueba de Romberg tanto con ojos abiertos como cerrados. No fue capaz de realizar marcha en tándem.

## Resultados

La RM cerebral mostró hiperintensidades de señal afectando al esplenio del cuerpo calloso, tálamo derecho, tronco encefálico y vermis cerebeloso en las secuencias T2 y FLAIR, con realce lineal y nodular de las mismas tras la administración de contraste intravenoso, sin efecto masa ni edema perilesional (fig. 1). La RM medular no mostraba alteraciones.

El estudio de laboratorio incluyó: hemograma, VSG, PCR, coagulación básica, glucemia, urea, perfil hepático y renal, iones completos, hormonas tiroideas, proteinograma e inmunofijación en sangre y orina, ECA, B2-microglobulina, vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>: en valores normales. El estudio de inmunidad fue negativo, testándose: ANA, ANCA, anti-nDNA, ENA, anti-TPO y anticuerpos asociados a síndromes para-neoplásicos: anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma 1 y 2, anfifisina, anti-GAD, anti-NMDA, AMPA 1 y 2. Los estudios serológicos, entre los que se realizaron citomegalovirus, virus herpes simple 1 y 2, virus varicela zóster, *Borrelia*, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*, pruebas treponémicas, VIH, virus de la hepatitis c y B, y PCR de *Tropheryma whippeli*, únicamente se demostró la presencia de IgG positiva para el virus de Epstein-Barr (VEB), siendo su IgM y el resto de serologías y PCR citadas negativas.

La bioquímica del líquido cefalorraquídeo (LCR) únicamente mostró 4 células con una discreta pleocitosis linfocítica sin atipias. Los cultivos y serologías del mismo, además de la proteína 14-3-3 y el virus JC, fueron negativos.

Se completó el estudio con una tomografía computarizada tóraco-abdomino-pélvica y una ecografía testicular, que no mostraron hallazgos relevantes.

Tras iniciar tratamiento con corticoides, el paciente presentó una mejoría clínica desapareciendo la visión doble y refiriendo menor inestabilidad.

El paciente fue dado de alta y fue citado en la consulta un mes después. Refería de nuevo la misma sintomatología coincidiendo con la suspensión de los corticoides. Por ello se indicó nuevo ingreso y neuroimagen, donde se observó

empeoramiento de las lesiones, extendiéndose a mesencéfalo, con mayor afectación de la protuberancia y parte superior del bulbo, reaparición de las lesiones en el cerebelo y pedúnculos cerebelosos medios, y con un realce fundamentalmente lineal con zonas algo más nodulares en vermis, protuberancia, esplenio del cuerpo calloso y sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital izquierdo.

Se inició de nuevo la corticoterapia con rápida mejoría clínica y en la RM realizada 13 días después se había producido una resolución de todas las lesiones parenquimatosas y desaparición del realce, persistiendo únicamente algún realce fino en la parte inferior de la protuberancia.

Tras el alta y durante el control ambulatorio, presentó nuevo empeoramiento 2 meses después encontrándose en pauta descendente de corticoterapia. Se indicó nuevo ingreso en el que se realizaron una biopsia de médula ósea, sin evidenciarse datos de infiltración por linfoma, y PET cuerpo entero en el que no se objetivaron focos hipermetabólicos sugestivos de lesiones tumorales metabólicamente activas. Finalmente se completó el estudio con una biopsia cerebral en la que no se evidenciaron células neoplásicas, únicamente tejido nervioso con áreas artefactadas.

## Discusión

La entidad más acorde con el cuadro de este enfermo es el síndrome de CLIPPERS, teniendo en cuenta la clínica, los estudios de neuroimagen y los hallazgos de la biopsia cerebral, así como su respuesta al tratamiento corticoideo.

Los hallazgos radiológicos característicos del síndrome de CLIPPERS son la presencia de numerosas lesiones lineales, curvilíneas o nodulares hiperintensas en secuencias T2, que realzan de forma bilateral simétrica o asimétrica, en al menos 2 de las siguientes áreas: protuberancia, cerebelo, pedúnculo cerebeloso medio. Pueden verse afectadas otras áreas de la fosa posterior, la médula espinal o la sustancia blanca supratentorial. Dichas lesiones, de forma individual, son de pequeño tamaño, pero pueden confluir y hacerse mayores, sin llegar a ejercer efecto masa evidente, aunque podría evidenciarse durante la recaída<sup>6</sup>. Es característico que el tamaño y el número de las lesiones sea menor cuanto mayor es su distancia de la protuberancia. Existe una clara mejoría radiológica de las lesiones tras el tratamiento con corticoides<sup>1,2</sup>.

En el caso que nos ocupa en la imagen se demostraron lesiones atípicas en esplenio de cuerpo caloso, en el tálamo derecho y en la sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital izquierdo, de mayor tamaño y morfología nodular, algo no descrito hasta ahora.

Añadido a esto cabe destacar que en los estudios serológicos se evidenciaron datos de infección pasada por VEB.

Este patógeno se ha relacionado no solo con procesos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren)<sup>7</sup>, si no también neoplásicos, entre ellos linfoproliferativos como el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) VEB positivo del anciano y el linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), también presentes en inmunocompetentes<sup>8,9</sup>. En el único caso de CLIPPERS en que se halló positividad para VEB *in situ* en los estudios de anatomía patológica de la biopsia cerebral<sup>10</sup>, el paciente finalmente fue diagnosticado de LBDCG. Existe otro caso asociado a linfoma pero no llegó a determinarse dicho herpesvirus<sup>11</sup>. Este hecho podría indicar una posible relación entre ambas entidades.

Dado que nuestro paciente presentaba datos serológicos de infección pasada por VEB, se planteó la realización de una biopsia cerebral, en la que no se llegaron a evidenciar células neoplásicas, descartándose así de forma razonable la posibilidad de dicha patología linfoproliferativa. Otros datos que no apoyaban el LBDCG fueron la excelente evolución clínica y radiológica tras el tratamiento con corticoides, y por la negatividad del resto de estudios realizados (ausencia de anemia, elevación de la LDH y de la B<sub>2</sub> microglobulina, además de un LCR normal)<sup>12,13</sup>.

En el momento actual existe controversia acerca de la necesidad de realizar la biopsia cerebral por el hecho de que las lesiones en el síndrome CLIPPERS se localicen con frecuencia en zonas elocuentes, lo que conlleva un alto riesgo de complicaciones, junto con que la anatomía patológica no es específica. Esto hace necesario que su indicación se plantee con cautela, exceptuando aquellos casos de presentación atípica en los que no hay respuesta a los corticoides o si persiste la sospecha de un diagnóstico alternativo.

A pesar de que en nuestro paciente la biopsia no demostró datos compatibles con linfoma, creemos que la presencia de IgG positiva para VEB debería mantenernos alerta, y sugerimos que podría emplearse para ayudar a seleccionar aquellos pacientes que más se beneficiarían de una biopsia diagnóstica, o de la repetición de la misma si tras una negativa la evolución de un paciente con CLIPPERS se tornase tórpida<sup>1,13</sup>.

## Conclusión

Desde la descripción del síndrome de CLIPPERS en el año 2010, son pocos los casos y series de casos descritos. Es preciso tener en mente esta enfermedad para su diagnóstico, y de esta forma continuar investigando con el fin de encontrar otros métodos de diagnóstico diferencial menos agresivos que la biopsia cerebral, que pudiesen ayudar a discriminar

el CLIPPERS de otros procesos, sobre todo los linfoproliferativos. Entre ellos una opción podría ser profundizar en los estudios de neuroimagen, con una mejor filiación del comportamiento y características de las lesiones en la MRI y, otra opción, ver si la afectación por VEB tendría un papel determinante en el desarrollo y evolución de esta enfermedad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, van den Ameel J, de Herdt V, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133:2626–34.
2. Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, Buckland ME, Gupta R, Hayes MW, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:15–22.
3. Gabilondo I, Saiz A, Graus F, Villoslada P. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. *J Neurol*. 2011;258:2090–2.
4. Sempere AP, Mola S, Martín-Medina P, Bernabeu A, Khabbaz E, López-Celada S. Response to immunotherapy in CLIPPERS: Clinical, MRI, and MRS follow-up. *J Neuroimaging*. 2013;23:254–5.
5. Canneti B, Mosqueira AJ, Gilo F, Carreras T, Barbosa A, Meca-Lallana V, et al. CLIPPERS syndrome with atypical distribution of lesions in magnetic resonance imaging of the brain. *Rev Neurol*. 2013;57:354–8.
6. Taieb G, Duflos C, Renard D, Audoin B, Kaphan E, Pelletier J, et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol*. 2012;69:847–55.
7. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:535–738.
8. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:803–21.
9. Castillo JJ, Beltrán BE, Mirán RN, Paydas S, Winer ES, Butera J. Epstein-barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: What we know so far. *Oncologist*. 2011;16:87–96.
10. De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, Petzold A, Killestein J. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol*. 2013;70:915–8.
11. Limousin N, Praline J, Motica O, Cottier JP, Rousselot-Denis C, Mokhtari K, et al. Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurooncol*. 2012;107:223–4.
12. Baehring JM, Longtine J, Hochberg FH. A new approach to the diagnosis and treatment of intravascular lymphoma. *J Neurooncol*. 2003;61:237–48.
13. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: Clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the «cutaneous variant». *Br J Haematol*. 2004;127:173–8.